

JP 00/7894

日本国特許庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

PCT/IP00/07694
09/869103
01.11.00

REC'D 22 DEC 2000
WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2000年 6月15日

出願番号
Application Number: 特願2000-180476

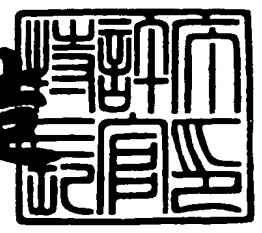
出願人
Applicant(s): 大正製薬株式会社

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年12月 8日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3101530

【書類名】 特許願

【整理番号】 J83327A1

【提出日】 平成12年 6月15日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C 43/205

【発明の名称】 4-ヒドロキシホルムアミジノフェノール誘導体及びその塩並びにそれらを含む医薬

【請求項の数】 7

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社
内

【氏名】 佐藤 正和

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社
内

【氏名】 宮田 則之

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社
内

【氏名】 石井 孝明

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社
内

【氏名】 小林 結子

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社
内

【氏名】 天田 英明

【特許出願人】

【識別番号】 000002819

【氏名又は名称】 大正製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100074114

【弁理士】

【氏名又は名称】 北川 富造

【復代理人】

【識別番号】 100064908

【弁理士】

【氏名又は名称】 志賀 正武

【選任した復代理人】

【識別番号】 100108578

【弁理士】

【氏名又は名称】 高橋 詔男

【選任した復代理人】

【識別番号】 100089037

【弁理士】

【氏名又は名称】 渡邊 隆

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008707

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9703058

【プルーフの要否】 要

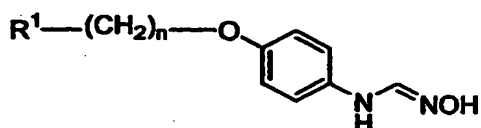
【書類名】 明細書

【発明の名称】 4-ヒドロキシホルムアミノフェノール誘導体及びその塩並びにそれらを含む医薬

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式：

【化1】



(式中、 n は1～6のうちの任意の整数であり； R^1 は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルコキシ基、ジ- $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルアミノ基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシカルボニル基、ジ- $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルアミノ- $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルチオ基、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルケニル基、ジ- $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルアミノ- $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、アリール基、アリールアミノ基、アリールチオ基、アリールオキシ基、フリル基、オキセタニル基、オキサニル基、ジオキサニル基、オキサニル基、ジオキサニル基、ベンゾジオキサニル基、ピペリジル基、ピペリジノ基、ピリジル基、ピリジルチオ基、ピロリジノ基、ピロリドン-1-イル基、ピロリジニル基、キノリル基、ピロリル基、チエニル基、チアゾリル基、モルホリノ基、2, 6-プリンジオン-7-イル基、又は式： $\text{R}^{11}\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-$ （式中、 m は1～3のうちの任意の整数であり、 R^{11} は $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル基を示す）で表される基を示す）で表される4-ヒドロキシホルムアミノフェノール誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項2】 前記 R^1 がフェニル基であって、その基上の少なくとも1つの水素原子が、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルコキシ基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルコキシカルボニル基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルチオ基、アリール基、アリールオキシ基、フェネチル基、シアノ基、またはハロゲン原子によって置換されていることを特徴とする請求項1記載の4-ヒドロキシホルムアミノフェノール誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項3】 前記 R^1 がアリールアミノ基、ジオキサニル基、ジオキサ

有するフェニル基で置換されたオキサジアゾリル基；2-(4-クロロフェニル
 スルホニル)エチルチオ基；ピロリジニル基；フェニルカルバモイル基；1個以
 上の水素原子が炭素原子数1～4個のアルキル基で置換されていてもよいグルタ
 ルイミド基；アミノスルホニル基；置換基を有していてもよいピラゾリル基；炭
 素原子数4～24個のN，N-ジアルキルアミノアルキルオキシカルボニル基；
 置換基を有していてもよいフリル基；置換基を有していてもよい炭素原子数8～
 16個のフェニルアルケニル基；置換基を有していてもよい炭素原子数7～10
 個のフェニルスルホニルアルキルチオ基；ベンゾイル基；ブチリル基；1個以上
 の水素原子が炭素原子数1～4個のアルキル基で置換されていてもよいチエノピ
 リミジニルチオ基；式 $\text{—SO}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ [$\text{R}^{21}\text{R}^{22}$ は同一又は相異なつて；水
 素原子；炭素原子数1～8個のアルキル基；炭素原子数2～6個のアルカノイル
 基；イソオキサゾリル基；1個以上の水素原子が炭素原子数1～4個のアルキル
 基で置換されたイソオキサゾリル基；チアジアゾリル基；1個以上の水素原子が
 炭素原子数1～4個のアルキル基で置換されたチアジアゾリル基；チアゾリル基
 ；ピリジル基；1個以上の水素原子が炭素原子数1～4個のアルキル基で置換さ
 れたピリジル基；ピリミジニル基；1個以上の水素原子が炭素原子数1～4個の
 アルキル基で置換されたピリミジニル基；1個以上の水素原子が炭素原子数1～
 4個のアルコキシ基で置換されたピリミジニル基；ピリダジニル基；1個以上の
 水素原子が炭素原子数1～4個のアルコキシ基で置換されたピリダジニル基；ベ
 ンゾピラゾリル基；炭素原子数2～8個のアルキルアミノカルボニル基；炭素原
 子数3～8個のアルキルカルバモイル基；あるいは隣接する窒素原子とともに3
 ，5-ジオキソピペラジノ基；ピロリジニル基；ピペリジノ基；モルホリノ基を
 形成してもよい。]であるか；あるいは隣り合う置換基どうして5～6員環を形
 成してベンゼン環とともに；フタルイミドイル環；1個以上の水素原子が炭素原
 子数1～6個のアルキル基で置換されたフタルイミドイル環；インドール環；ベ
 ンゾトリアゾール環；ベンゾピラゾール環；カルバゾール環；S，S-ジオキソ
 ベンゾチオフェン環；カルボスチリル環；2，3-ジヒドロイミダゾ〔2，1-
 b〕ベンゾチアゾール環；ジベンゾフラン環；フルオレン環；1個以上の水素原
 子がハロゲン原子で置換されたフルオレン環；ピレン環；2-キノロン環；1個

以上の水素原子が炭素原子数 1～6 個のアルキル基で置換された 2-キノロン環；ナフタレン環；1 個以上の水素原子がシアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素原子数 1～6 個のアルキル基で置換されたナフタレン環；キノリン環；1 個以上の水素原子が炭素原子数 1～6 個のアルキル基で置換されたキノリン環；2-オキソクロマン環；1 個以上の水素原子が炭素原子数 1～6 個のアルキル基又は炭素原子数 1～6 個のアルコキシ基で置換された 2-オキソクロマン環；ベンゾピリダジン環；1 個以上の水素原子が炭素原子数 1～6 個のアルキル基で置換されたベンゾピリダジン環；ベンゾチアゾリン環；1 個以上の水素原子が炭素原子数 1～6 個のアルキル基で置換されたベンゾチアゾリン環；炭素原子数 6～10 個のベンゾシクロアルケン環；ベンゾジオキサラン環；ベンゾブチロラクトン環を形成してもよい。) で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 2】 $R^1 \sim R^5$ の少なくとも 1 つが、炭素数 1～3 個のシアノアルキルチオ基；炭素原子数 1～3 個の 2-ヒドロキシアルキルスルホニル基；ピペリジノ基；ピリミジニル基；モルホリノ基；フタルイミドイル基；炭素原子数 3～5 個の N-アルキルアルカノイルアミノ基；ベンズアミド基；1 個以上の水素原子が炭素原子数 1～2 個のアルキル基で置換されたフェニルスルホニルアミド基；1 個以上の水素原子が塩素原子又は臭素原子で置換されたベンゾチアゾリルチオ基；チアジアゾリル基； α -シアノベンジル基；1 個以上の水素原子が塩素原子で置換された α -シアノベンジル基；ビフェニル基；フェニル基；4-シアノフェニル基；ベンジル基；1 個の水素原子が 5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキサミジル基で置換されたベンジル基；炭素原子数 10～12 個の 2-(4-ジアルキルアミノフェニル) ビニル基；1 個以上の水素原子がアルキル基、アルコキシ基、臭素原子で置換されたフェニル基で置換されたオキサジアゾリル基；ピロリジニル基；フェニルカルバモイル基；1 個以上の水素原子が炭素原子数 1～2 個のアルキル基で置換されたグルタルイミド基；アミノスルホニル基；1 個以上の水素原子がアルキル基、トリフルオロアルキル基、ハロゲン原子で置換されたピラゾリル基；炭素原子数 10～16 個の N, N-ジアルキルアミノアルコキシカルボニル基；1 個以上の水素原子がアルキル基又はアルコキシカルボニル基で置換されたフリル基；炭素原子数 8～10 個のフェニルアルケニル基；1

個以上の水素原子がアルコキシ基又はアミノ基で置換された炭素原子数 8～10 個のフェニルアルケニル基；1 個以上の水素原子が塩素原子で置換された炭素原子数 7～9 個のフェニルスルホニルアルキルチオ基；ベンゾイル基；ブチリル基；1 個以上の水素原子が炭素原子数 1～2 個のアルキル基で置換されたチエノピリミジニルチオ基；式 $-SO_2NR^{21}R^{22}$ [$R^{21}R^{22}$ は同一又は相異なって、水素原子；炭素原子数 1～2 個のアルキル基；1 個以上の水素原子が炭素原子数 1～2 個のアルキル基で置換されたイソオキサゾリル基；チアゾリル基；1 個以上の水素原子が炭素原子数 1～2 個のアルキル基で置換されたピリミジニル基；1 個以上の水素原子が炭素原子数 1～2 個のアルコキシ基で置換されたピリミジニル基；ベンゾピラゾリル基；炭素原子数 4～6 個のアルキルカルバモイル基を示す。] であるか；あるいは隣り合う置換基どうして 5～6 員環を形成してベンゼン環とともに；フタルイミドイル環；1 個以上の水素原子が炭素原子数 1～2 個のアルキル基で置換されたフタルイミドイル環；インドール環；ベンゾトリアゾール環；ベンゾピラゾール環；カルバゾール環；S, S-ジオキソベンゾチオフェン環；カルボスチリル環；2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] ベンゾチアゾール環；ジベンゾフラン環；1 個以上の水素原子が塩素原子又は臭素原子で置換されたフルオレン環；ピレン環；1 個以上の水素原子が炭素原子数 1～2 個のアルキル基で置換された 2-キノロン環；ナフタレン環；1 個以上の水素原子がシアノ基もしくはハロゲン原子もしくはニトロ基又は炭素原子数 1～2 個のアルキル基で置換されたナフタレン環；キノリン環；1 個以上の水素原子が炭素原子数 1～2 個のアルキル基で置換されたキノリン環；2-オキソクロマン環；1 個以上の水素原子が炭素原子数 1～2 個のアルキル基又は炭素原子数 1～2 個のアルコキシ基で置換された 2-オキソクロマン環；1 個以上の水素原子が炭素原子数 1～2 個のアルキル基で置換されたベンゾピリダジン環；ベンゾチアゾリン環；1 個以上の水素原子が炭素原子数 1～2 個のアルキル基で置換されたベンゾチアゾリン環；炭素原子数 8～10 個のベンゾシクロアルケン環；ベンゾジオキソラン環；ベンゾブチロラクトン環を形成してもよい。) で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 3】 $R^1 \sim R^5$ の少なくとも 1 つが、2-シアノエチルチオ基；2

ーヒドロキシエチルスルホニル基；ピペリジノ基；ピリミジニル基；モルホリノ
 基；フタルイミドイル基；N-メチルアセチルアミノ基；ベンズアミド基；p-
 メチルフェニルスルホニルアミド基；1個の水素原子が塩素原子で置換されたベ
 ンゾチアゾリルチオ基；チアジアゾリル基； α -シアノベンジル基；p-クロロ
 - α -シアノベンジル基；ビフェニル基；フェニル基；4-シアノフェニル基；
 ベンジル基；1個の水素原子が5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキサミジル
 基で置換されたベンジル基；2-(4-ジメチルアミノフェニル)ビニル基；1
 個又は2個の水素原子がt-ブチル基もしくはメトキシ基又は臭素原子で置換さ
 れたフェニル基で置換されたオキサジアゾリル基；ピロリジニル基；フェニルカ
 ルバモイル基；1個の水素原子がエチル基で置換されたグルタルイミド基；アミ
 ノスルホニル基；1個又は2個の水素原子がメチル基、トリフルオロメチル基、
 臭素原子で置換されたピラゾリル基；N, N-ジブチルアミノプロポキシカルボ
 ニル基；2個の水素原子がメチル基及びエトキシカルボニル基で置換されたフリ
 ル基；フェニルエテニル基；1個の水素原子がメトキシ基又はジメチルアミノ基
 で置換されたフェニルエテニル基；p-クロロフェニルスルホニルエチルチオ基
 ；ベンゾイル基；ブチリル基；1個の水素原子がメチル基で置換されたチエノピ
 リミジニルチオ基；式 $-\text{SO}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ [$\text{R}^{21}\text{R}^{22}$ は同一又は相異なって、水
 素原子；メチル基；エチル基；1個の水素原子がメチル基で置換されたイソオキ
 サゾリル基；チアゾリル基；2個の水素原子がメチル基で置換されたピリミジニ
 ル基；1個又は2個の水素原子がメトキシ基で置換されたピリミジニル基；ベン
 ソピラゾリル基；ブチルカルバモイル基を示す。] であるか；あるいは隣り合う
 置換基どうしで5～6員環を形成してベンゼン環とともに、フタルイミドイル環
 ；1個の水素原子がメチル基で置換されたフタルイミドイル環；インドール環；
 ベンゾトリアゾール環；ベンソピラゾール環；カルバゾール環；S, S-ジオキ
 ソベンゾチオフェン環；カルボスチリル環；2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-
 b] ベンゾチアゾール環；ジベンゾフラン環；1個の水素原子が臭素原子で置
 換されたフルオレン環；ピレン環；1個の水素原子がメチル基で置換された2-
 キノロン環；ナフタレン環；1個又は2個の水素原子がシアノ基もしくは塩素原
 子もしくは臭素原子もしくはニトロ基又はメチル基で置換されたナフタレン環；

キノリン環；1個の水素原子がメチル基で置換されたキノリン環；2-オキシクロマン環；1個の水素原子がメチル基又はメトキシ基で置換された2-オキシクロマン環；1個の水素原子がメチル基で置換されたベンゾピリダジン環；ベンゾチアゾリン環；1個の水素原子がメチル基で置換されたベンゾチアゾリン環；ベンゾシクロペンテン環；ベンゾシクロヘキセン環；1,3-ベンゾジオキソラン環；ベンゾブチロラクトン環を形成してもよい。)で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項4】 請求項1～3のいずれか1項記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬。

【請求項5】 請求項1～3のいずれか1項記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸産生阻害剤。

【請求項6】 請求項1～3のいずれか1項記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする腎疾患、脳血管疾患又は循環器疾患治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明はアラキドン酸から20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸(20-HETE)の産生を阻害する新規ヒドロキシホルムアミジノベンゼン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】

アラキドン酸から産生される生理活性物質として従来シクロオキシゲナーゼによって産生されるプロスタグランジン類及びリポキシゲナーゼによって産生されるリポキシゲナーゼ類が広く知られているが、近年チトクロームp450属に属する酵素によってアラキドン酸から産生される20-HETEが生体内で多彩な働きをしていることが明らかとされつつある(J.Vascular Research, 第32巻, 第79頁(1995))。これまでに20-HETEは腎臓、脳血管等の主要臓器において微小血管を収縮又は拡張させることや細胞増殖を惹起することが明らかにされて

おり、生体内で重要な生理作用を演じていると共に各種腎疾患、脳血管疾患、循環器疾患等の病態に深く関与していることが示唆されている (J.Vascular Research, 第32巻, 第79頁(1995)、Am.J.Physiol., 第277巻, R607頁 (1999)等)。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は20-HETEの産生を阻害する薬剤を提供することを目的としている。

【0004】

【課題を解決するための手段】

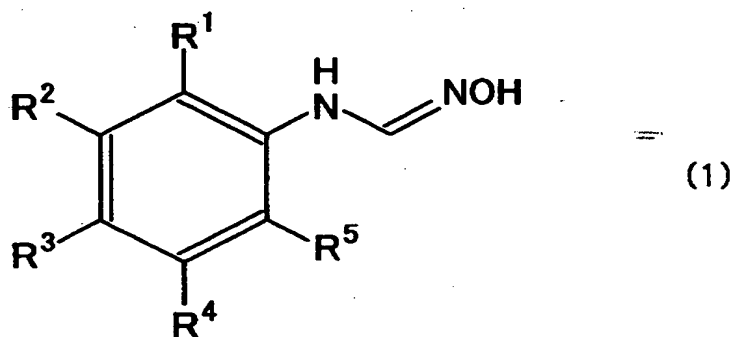
本発明者らは前記課題を解決する目的で鋭意探索研究した結果、ある種の芳香族化合物が20-HETEの産生を阻害することを見出し、本発明を完成した。

【0005】

すなわち、本発明は、次の一般式(1)

【0006】

【化2】



【0007】

(式中、R¹~R⁵は、少なくとも1つが、炭素数1~6個のシアノアルキルチオ基；炭素原子数1~6個の2-ヒドロキシアルキルスルホニル基；ピペリジノ基；ピリミジニル基；1個以上の水素原子が炭素原子数1~4個のアルキル基で置換されたピリミジニル基；モルホリノ基；フタルイミドイル基；1個以上の水素原子がハロゲン原子で置換されたフタルイミドイル基；1個以上の水素原子が炭素原子数1~6個のアルキル基で置換された2,4-ジオキソピペリジニル基；

炭素原子数 3～10 個の N-アルキルアルカノイルアミノ基；ベンズアミド基；フェニルスルホニルアミド基；1 個以上の水素原子が炭素原子数 1～4 個のアルキル基で置換されたフェニルスルホニルアミド基；メチルアミノスルホニルメチル基；チエノピリジルチオ基；1 個以上の水素原子が炭素原子数 1～4 個のアルキル基で置換されたチエノピリジルチオ基；ベンゾチアゾリルチオ基；1 個以上の水素原子がハロゲン原子で置換されたベンゾチアゾリルチオ基；チアジアゾリル基； α -シアノベンジル基；1 個以上の水素原子がハロゲン原子で置換された α -シアノベンジル基；ビフェニル基；フェニル基；4-シアノフェニル基；ベンジル基；1 個以上の水素原子が 5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキサミジル基で置換されたベンジル基；炭素原子数 10～16 個の 2-(4-ジアルキルアミノフェニル)ビニル基；2-(4-メトキシフェニル)ビニル基；置換基を有するフェニル基で置換されたオキサジアゾリル基；2-(4-クロロフェニルスルホニル)エチルチオ基；ピロリジニル基；フェニルカルバモイル基；1 個以上の水素原子が炭素原子数 1～4 個のアルキル基で置換されていてもよいグルタリミド基；アミノスルホニル基；置換基を有していてもよいピラゾリル基；炭素原子数 4～24 個の N, N-ジアルキルアミノアルキルオキシカルボニル基；置換基を有していてもよいフリル基；置換基を有していてもよい炭素原子数 8～16 個のフェニルアルケニル基；置換基を有していてもよい炭素原子数 7～10 個のフェニルスルホニルアルキルチオ基；ベンゾイル基；ブチリル基；1 個以上の水素原子が炭素原子数 1～4 個のアルキル基で置換されていてもよいチエノピリミジニルチオ基；式 $-SO_2NR^{21}R^{22}$ [$R^{21}R^{22}$ は同一又は相異なって；水素原子；炭素原子数 1～8 個のアルキル基；炭素原子数 2～6 個のアルカノイル基；イソオキサゾリル基；1 個以上の水素原子が炭素原子数 1～4 個のアルキル基で置換されたイソオキサゾリル基；チアジアゾリル基；1 個以上の水素原子が炭素原子数 1～4 個のアルキル基で置換されたチアジアゾリル基；チアゾリル基；ピリジル基；1 個以上の水素原子が炭素原子数 1～4 個のアルキル基で置換されたピリジル基；ピリミジニル基；1 個以上の水素原子が炭素原子数 1～4 個のアルキル基で置換されたピリミジニル基；1 個以上の水素原子が炭素原子数 1～4 個のアルコキシ基で置換されたピリミジニル基；ピリダジニル基；1 個以上の

水素原子が炭素原子数 1～4 個のアルコキシ基で置換されたピリダジニル基；ベンゾピラゾリル基；炭素原子数 2～8 個のアルキルアミノカルボニル基；炭素原子数 3～8 個のアルキルカルバモイル基；あるいは隣接する窒素原子とともに 3，5-ジオキソピペラジノ基；ピロリジニル基；ピペリジノ基；モルホリノ基を形成してもよい。）であるか；あるいは隣り合う置換基どうしで 5～6 員環を形成してベンゼン環とともに；フタルイミドイル環；1 個以上の水素原子が炭素原子数 1～6 個のアルキル基で置換されたフタルイミドイル環；インドール環；ベンゾトリアゾール環；ベンゾピラゾール環；カルバゾール環；S，S-ジオキソベンゾチオフエン環；カルボスチリル環；2，3-ジヒドロイミダゾ [2，1-b] ベンゾチアゾール環；ジベンゾフラン環；フルオレン環；1 個以上の水素原子がハロゲン原子で置換されたフルオレン環；ピレン環；2-キノロン環；1 個以上の水素原子が炭素原子数 1～6 個のアルキル基で置換された 2-キノロン環；ナフタレン環；1 個以上の水素原子がシアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素原子数 1～6 個のアルキル基で置換されたナフタレン環；キノリン環；1 個以上の水素原子が炭素原子数 1～6 個のアルキル基で置換されたキノリン環；2-オキソクロマン環；1 個以上の水素原子が炭素原子数 1～6 個のアルキル基又は炭素原子数 1～6 個のアルコキシ基で置換された 2-オキソクロマン環；ベンゾピリダジン環；1 個以上の水素原子が炭素原子数 1～6 個のアルキル基で置換されたベンゾピリダジン環；ベンゾチアゾリン環；1 個以上の水素原子が炭素原子数 1～6 個のアルキル基で置換されたベンゾチアゾリン環；炭素原子数 6～10 個のベンゾシクロアルケン環；1，3-ベンゾジオキソラン環；ベンゾブチロラクトン環を形成してもよい。）で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩を提供するものである。

【0008】

本発明はまた、かかる化合物又はその製薬学的に許容される塩において、 R^1 ～ R^5 の少なくとも 1 つが、炭素数 1～3 個のシアノアルキルチオ基；炭素原子数 1～3 個の 2-ヒドロキシアルキルスルホニル基；ピペリジノ基；ピリミジニル基；モルホリノ基；フタルイミドイル基；炭素原子数 3～5 個の N-アルキルアルカノイルアミノ基；ベンズアミド基；1 個以上の水素原子が炭素原子数 1～

2個のアルキル基で置換されたフェニルスルホニルアミド基；1個以上の水素原子が塩素原子又は臭素原子で置換されたベンゾチアゾリルチオ基；チアジアゾリル基； α -シアノベンジル基；1個以上の水素原子が塩素原子で置換された α -シアノベンジル基；ビフェニル基；フェニル基；4-シアノフェニル基；ベンジル基；1個の水素原子が5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキサミジル基で置換されたベンジル基；炭素原子数10～12個の2-(4-ジアルキルアミノフェニル)ビニル基；1個以上の水素原子がアルキル基、アルコキシ基、臭素原子で置換されたフェニル基で置換されたオキサジアゾリル基；ピロリジニル基；フェニルカルバモイル基；1個以上の水素原子が炭素原子数1～2個のアルキル基で置換されたグルタリイミド基；アミノスルホニル基；1個以上の水素原子がアルキル基、トリフルオロアルキル基、ハロゲン原子で置換されたピラゾリル基；炭素原子数10～16個のN, N-ジアルキルアミノアルコキシカルボニル基；1個以上の水素原子がアルキル基又はアルコキシカルボニル基で置換されたフリル基；炭素原子数8～10個のフェニルアルケニル基；1個以上の水素原子がアルコキシ基又はアミノ基で置換された炭素原子数8～10個のフェニルアルケニル基；1個以上の水素原子が塩素原子で置換された炭素原子数7～9個のフェニルスルホニルアルキルチオ基；ベンゾイル基；ブチリル基；1個以上の水素原子が炭素原子数1～2個のアルキル基で置換されたチエノピリミジニルチオ基；式 $-\text{SO}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ [$\text{R}^{21}\text{R}^{22}$ は同一又は相異なって、水素原子；炭素原子数1～2個のアルキル基；1個以上の水素原子が炭素原子数1～2個のアルキル基で置換されたイソオキサゾリル基；チアゾリル基；1個以上の水素原子が炭素原子数1～2個のアルキル基で置換されたピリミジニル基；1個以上の水素原子が炭素原子数1～2個のアルコキシ基で置換されたピリミジニル基；ベンゾピラゾリル基；炭素原子数4～6個のアルキルカルバモイル基を示す。]であるか；あるいは隣り合う置換基どうしで5～6員環を形成してベンゼン環とともに；フタリイミドイル環；1個以上の水素原子が炭素原子数1～2個のアルキル基で置換されたフタリイミドイル環；インドール環；ベンゾトリアゾール環；ベンゾピラゾール環；カルバゾール環；S, S-ジオキソベンゾチオフェン環；カルボスチリル環；2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] ベンゾチアゾール環；ジベンゾ

フラン環；1個以上の水素原子が塩素原子又は臭素原子で置換されたフルオレン環；ピレン環；1個以上の水素原子が炭素原子数1～2個のアルキル基で置換された2-キノロン環；ナフタレン環；1個以上の水素原子がシアノ基もしくはハロゲン原子もしくはニトロ基又は炭素原子数1～2個のアルキル基で置換されたナフタレン環；キノリン環；1個以上の水素原子が炭素原子数1～2個のアルキル基で置換されたキノリン環；2-オキソクロマン環；1個以上の水素原子が炭素原子数1～2個のアルキル基又は炭素原子数1～2個のアルコキシ基で置換された2-オキソクロマン環；1個以上の水素原子が炭素原子数1～2個のアルキル基で置換されたベンゾピリダジン環；ベンゾチアゾリン環；1個以上の水素原子が炭素原子数1～2個のアルキル基で置換されたベンゾチアゾリン環；炭素原子数8～10個のベンゾシクロアルケン環；ベンゾジオキサラン環；ベンゾブチロラクトン環を形成してもよい、なるものである化合物又はその製薬学的に許容される塩を提供するものである。

【0009】

本発明はまた、かかる化合物又はその製薬学的に許容される塩において、 $R^1 \sim R^5$ の少なくとも1つが、2-シアノエチルチオ基；2-ヒドロキシエチルスルホニル基；ピペリジノ基；ピリミジニル基；モルホリノ基；フタルイミドイル基；N-メチルアセチルアミノ基；ベンズアミド基；p-メチルフェニルスルホニルアミド基；1個の水素原子が塩素原子で置換されたベンゾチアゾリルチオ基；チアジアゾリル基； α -シアノベンジル基；p-クロロ- α -シアノベンジル基；ビフェニル基；フェニル基；4-シアノフェニル基；ベンジル基；1個の水素原子が5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキサミジル基で置換されたベンジル基；2-(4-ジメチルアミノフェニル)ビニル基；1個又は2個の水素原子が α -ブチル基もしくはメトキシ基又は臭素原子で置換されたフェニル基で置換されたオキサジアゾリル基；ピロリジニル基；フェニルカルバモイル基；1個の水素原子がエチル基で置換されたグルタルイミド基；アミノスルホニル基；1個又は2個の水素原子がメチル基、トリフルオロメチル基、臭素原子で置換されたピラゾリル基；N, N-ジブチルアミノプロポキシカルボニル基；2個の水素原子がメチル基及びエトキシカルボニル基で置換されたフリル基；フェニルエテニ

ル基；1個の水素原子がメトキシ基又はジメチルアミノ基で置換されたフェニルエチニル基；p-クロロフェニルスルホニルエチルチオ基；ベンゾイル基；ブチリル基；1個の水素原子がメチル基で置換されたチエノピリミジニルチオ基；式 $-SO_2NR^{21}R^{22}$ [$R^{21}R^{22}$ は同一又は相異なって、水素原子；メチル基；エチル基；1個の水素原子がメチル基で置換されたイソオキサゾリル基；チアゾリル基；2個の水素原子がメチル基で置換されたピリミジニル基；1個又は2個の水素原子がメトキシ基で置換されたピリミジニル基；ベンゾピラゾリル基；ブチルカルバモイル基を示す。] であるか；あるいは隣り合う置換基どうしで5～6員環を形成してベンゼン環とともに、フタルイミドイル環；1個の水素原子がメチル基で置換されたフタルイミドイル環；インドール環；ベンゾトリアゾール環；ベンゾピラゾール環；カルバゾール環；S, S-ジオキソベンゾチオフェン環；カルボスチリル環；2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] ベンゾチアゾール環；ジベンゾフラン環；1個の水素原子が臭素原子で置換されたフルオレン環；ピレン環；1個の水素原子がメチル基で置換された2-キノロン環；ナフタレン環；1個又は2個の水素原子がシアノ基もしくは塩素原子もしくは臭素原子もしくはニトロ基又はメチル基で置換されたナフタレン環；キノリン環；1個の水素原子がメチル基で置換されたキノリン環；2-オキソクロマン環；1個の水素原子がメチル基又はメトキシ基で置換された2-オキソクロマン環；1個の水素原子がメチル基で置換されたベンゾピリダジン環；ベンゾチアゾリン環；1個の水素原子がメチル基で置換されたベンゾチアゾリン環；ベンゾシクロペンテン環；ベンゾシクロヘキセン環；ベンゾジオキソラン環；ベンゾブチロラクトン環を形成してもよい、なるものである化合物又はその製薬学的に許容される塩を提供するものである。

【0010】

本発明はまた、かかる化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬を提供するものである。

本発明はまた、かかる化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする20-HETE産生酵素阻害剤を提供するものである。

本発明はまた、かかる化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする

腎疾患、脳血管疾患又は循環器疾患治療薬を提供するものである。

【0011】

【発明の実施の形態】

本発明において、 $R^1 \sim R^5$ は、同一でも異なってもよい。炭素数1～6個のシアノアルキルチオ基としては、炭素数1～3個のシアノアルキルチオ基が好ましく、2-シアノエチルチオ基がより好ましい。炭素原子数1～6個の2-ヒドロキシアルキルスルホニル基としては、炭素原子数1～3個の2-ヒドロキシアルキルスルホニル基が好ましく、2-ヒドロキシエチルスルホニル基がより好ましい。炭素原子数3～10個のN-アルキルアルカノイルアミノ基としては、炭素原子数3～5個のN-アルキルアルカノイルアミノ基が好ましく、N-メチルアセチルアミノ基がより好ましい。1個以上の水素原子が炭素原子数1～4個のアルキル基で置換されたフェニルスルホニルアミド基としては、1個以上の水素原子が炭素原子数1～2個のアルキル基で置換されたフェニルスルホニルアミド基が好ましく、p-メチルスルホニルアミド基がより好ましい。

【0012】

1個以上の水素原子がハロゲン原子で置換されたベンゾチアゾリルチオ基としては、1個以上の水素原子が塩素原子又は臭素原子で置換されたベンゾチアゾリルチオ基が好ましく、1個の水素原子が塩素原子で置換されたベンゾチアゾリルチオ基がより好ましい。1個以上の水素原子がハロゲン原子で置換された α -シアノベンジル基としては、1個以上の水素原子が塩素原子で置換された α -シアノベンジル基が好ましく、p-クロロ α -シアノベンジル基がより好ましい。炭素原子数10～16個の2-(4-ジアルキルアミノフェニル)ビニル基としては、炭素原子数10～12個の2-(4-ジアルキルアミノフェニル)ビニル基が好ましく、2-(4-ジメチルアミノフェニル)ビニル基がより好ましい。置換基を有するフェニル基で置換されたオキサジアゾリル基としては、1個以上の水素原子がアルキル基、アルコキシ基、臭素原子で置換されたフェニル基で置換されたオキサジアゾリル基が好ましく、1個又は2個の水素原子がt-ブチル基、メトキシ基、臭素原子で置換されたフェニル基で置換されたオキサジアゾリル基がより好ましい。1個以上の水素原子が炭素原子数1～4個のアルキル基で

置換されていてもよいグルタリイミド基としては、1個以上の水素原子が炭素原子数1～2個のアルキル基で置換されたグルタリイミド基が好ましく、1個の水素原子がエチル基で置換されたグルタリイミド基がより好ましい。

【0013】

置換基を有していてもよいピラゾリル基としては、1個以上の水素原子がアルキル基、トリフルオロアルキル基、ハロゲン原子で置換されたピラゾリル基が好ましく、1個又は2個の水素原子がメチル基、トリフルオロメチル基、臭素原子で置換されたピラゾリル基がより好ましい。炭素原子数4～24個のN，N-ジアルキルアミノアルキルオキシカルボニル基としては、炭素原子数10～16個のN，N-ジアルキルアミノアルキルオキシカルボニル基が好ましく、N，N-ジブチルアミノプロポキシカルボニル基がより好ましい。置換基を有していてもよいフリル基としては、1個以上の水素原子がアルキル基又はアルコキシカルボニル基で置換されたフリル基が好ましく、1個の水素原子がメチル基又はエトキシカルボニル基で置換されたフリル基がより好ましい。置換基を有していてもよい炭素原子数8～16個のフェニルアルケニル基としては、炭素原子数8～10個のフェニルアルケニル基、1個以上の水素原子がアルコキシ基又はアミノ基で置換された炭素原子数8～10個のフェニルアルケニル基が好ましく、フェニルエテニル基、1個の水素原子がメトキシ基又はジメチルアミノ基で置換されたフェニルエテニル基がより好ましい。

【0014】

置換基を有していてもよい炭素原子数7～10個のフェニルスルホニルアルキルチオ基としては、1個以上の水素原子が塩素原子で置換された炭素原子数7～9個のフェニルスルホニルアルキルチオ基が好ましく、p-クロロフェニルスルホニルエチルチオ基がより好ましい。1個以上の水素原子が炭素原子数1～4個のアルキル基で置換されていてもよいチエノピリミジニルチオ基としては、1個以上の水素原子が炭素原子数1～2個のアルキル基で置換されたチエノピリミジニルチオ基が好ましく、1個の水素原子がメチル基で置換されたチエノピリミジニルチオ基がより好ましい。

【0015】

また、 $R^1 \sim R^5$ の少なくとも1つは、ピペリジノ基、ピリミジニル基、モルホリノ基、フタルイミドイル基、ベンズアミド基、チアジアゾリル基、 α シアノベンジル基、ビフェニル基、フェニル基、4-シアノフェニル基、ベンジル基、水素原子が5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキサミジル基で置換されたベンジル基、ピロリジニル基、フェニルカルバモイル基、アミノスルホニル基、ベンゾイル基、ブチリル基が好ましく、これらがより好ましい。

【0016】

本発明において、式 $-SO_2NR^{21}R^{22}$ 中の R^{21} 、 R^{22} は、同一でも相異なってもよい。 R^{21} 、 R^{22} 中の炭素原子数1～8個のアルキル基としては、炭素原子数1～2個のアルキル基が好ましく、メチル基、エチル基がより好ましい。

1個以上の水素原子が炭素原子数1～4個のアルキル基で置換されたイソオキサゾリル基としては、1個以上の水素原子が炭素原子数1～2個のアルキル基で置換されたイソオキサゾリル基が好ましく、1個の水素原子がメチル基で置換されたイソオキサゾリル基がより好ましい。1個以上の水素原子が炭素原子数1～4個のアルキル基で置換されたピリミジニル基としては、1個以上の水素原子が炭素原子数1～2個のアルキル基で置換されたピリミジニル基が好ましく、2個の水素原子がメチル基で置換されたピリミジニル基がより好ましい。1個以上の水素原子が炭素原子数1～4個のアルコキシ基で置換されたピリミジニル基としては、1個以上の水素原子が炭素原子数1～2個のアルコキシ基で置換されたピリミジニル基が好ましく、1個又は2個の水素原子がメトキシ基で置換されたピリミジニル基がより好ましい。炭素原子数3～8個のアルキルカルバモイル基としては、炭素原子数4～6個のアルキルカルバモイル基が好ましく、ブチルカルバモイル基がより好ましい。また、 R^{21} 、 R^{22} としては、チアゾリル基、ベンゾピラゾリル基が好ましく、これらがより好ましい。

【0017】

本発明において、隣り合う置換基どうしで5～6員環を形成してベンゼン環とともに形成される環において、1個以上の水素原子が炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されたフタルイミドイル環としては、1個以上の水素原子が炭素原子数1～2個のアルキル基で置換されたフタルイミドイル環が好ましく、1個の

水素原子がメチル基で置換されたフタルイミドイル環がより好ましい。1個以上の水素原子がハロゲン原子で置換されたフルオレン環としては、1個以上の水素原子が塩素原子又は臭素原子で置換されたフルオレン環が好ましく、1個の水素原子が臭素原子で置換されたフルオレン環がより好ましい。1個以上の水素原子が炭素原子数1～6個のアルキル基で置換された2-キノロン環としては、1個以上の水素原子が炭素原子数1～2個のアルキル基で置換された2-キノロン環が好ましく、1個の水素原子がメチル基で置換された2-キノロン環がより好ましい。

【0018】

1個以上の水素原子がシアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されたナフタレン環としては、1個以上の水素原子がシアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素原子数1～2個のアルキル基で置換されたナフタレン環が好ましく、1個又は2個の水素原子がシアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、メチル基で置換されたナフタレン環がより好ましい。1個以上の水素原子が炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されたキノリン環としては、1個以上の水素原子が炭素原子数1～2個のアルキル基で置換されたキノリン環が好ましく、1個の水素原子がメチル基で置換されたキノリン環がより好ましい。1個以上の水素原子が炭素原子数1～6個のアルキル基又は炭素原子数1～6個のアルコキシ基で置換された2-オキソクロマン環としては、1個以上の水素原子が炭素原子数1～2個のアルキル基又は炭素原子数1～2個のアルコキシ基で置換された2-オキソクロマン環が好ましく、1個の水素原子がメチル基又はメトキシ基で置換された2-オキソクロマン環がより好ましい。1個以上の水素原子が炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されたベンゾピリダジン環としては、1個以上の水素原子が炭素原子数1～2個のアルキル基で置換されたベンゾピリダジン環が好ましく、1個の水素原子がメチル基で置換されたベンゾピリダジン環がより好ましい。

【0019】

1個以上の水素原子が炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されたベンゾチアゾリン環としては、1個以上の水素原子が炭素原子数1～2個のアルキル基で

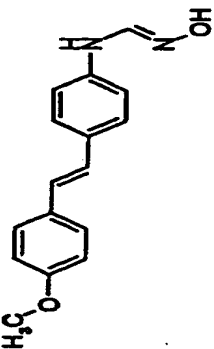
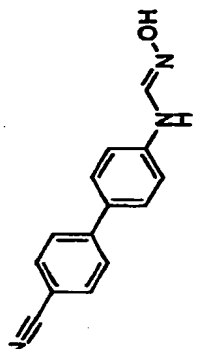
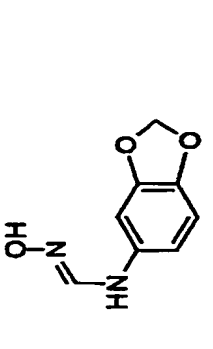
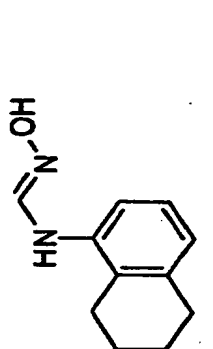
置換されたベンゾチアゾリン環が好ましく、1個の水素原子がメチル基で置換されたベンゾチアゾリン環がより好ましい。炭素原子数6～10個のベンゾシクロアルケン環としては、炭素原子数8～10個のベンゾシクロアルケン環が好ましく、ベンゾシクロペンテン環、ベンゾシクロヘキセン環がより好ましい。また、かかる環としては、フタルイミドイル環、インドール環、ベンゾトリアゾール環、ベンゾピラゾール環、カルバゾール環、S, S-ジオキソベンゾチオフェン環、カルボスチリル環、2, 3-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b]ベンゾチアゾール環、ジベンゾフラン環、ピレン環、ナフタレン環、キノリン環、2-オキソクロマン環、ベンゾチアゾリン環、1, 3-ベンゾジオキソラン環、ベンゾブチロラクトン環が好ましく、これらがより好ましい。

【0020】

一般式(1)で表される化合物は、表1～表23に示される化合物1～89が特に好ましい。

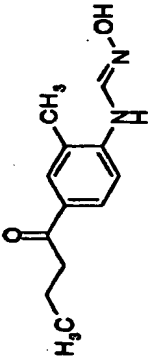
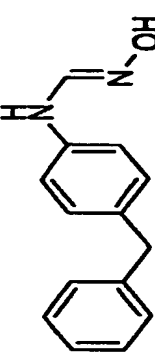
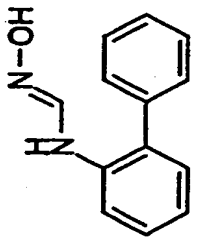
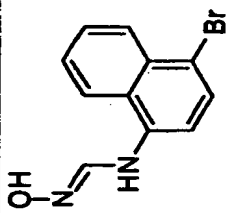
【0021】

【表 1】

化合物番号	化合物構造式	mp	M+H (ESI)	M+H (APCI)	M-H (ESI)	M-H (APCI)	Rf値	TLC*	展開 溶媒	抑制率 (1 μ M)	IC50 (nM)
化合物1					267		0.15	SiO2	EtOAc: hexane =1:2	72.0	
化合物2		194- 195	238		236		0.34	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1	99.3	
化合物3		165- 165.5	181		179		0.07	SiO2	EtOAc: hexane =1:2		
化合物4		168.5 -169	191		189		0.16	SiO2	EtOAc: hexane =1:2	92.9	

【0022】

【表 2】

化合物5		154.0 155.0									86.0	
化合物6		118- 119.5	227		225		0.10	SiO ₂	EtOAc: hexane =1:2		87.5	
化合物7		111- 113	213		211		0.15	SiO ₂	EtOAc: hexane =1:2		74.1	
化合物8		167.5 -168			263		0.13	SiO ₂	EtOAc: hexane =1:2		77.8	

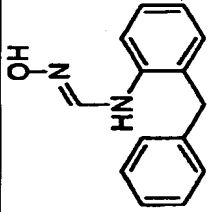
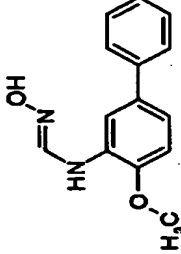
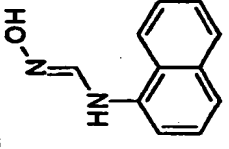
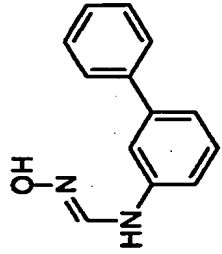
【0023】

【表 3】

[illegible]

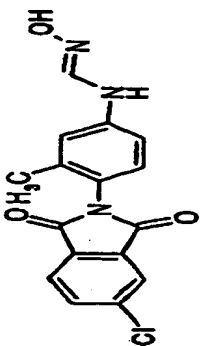
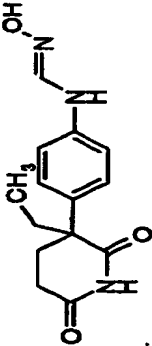
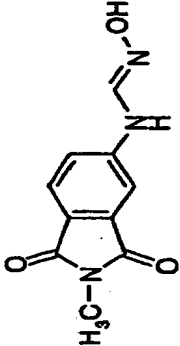
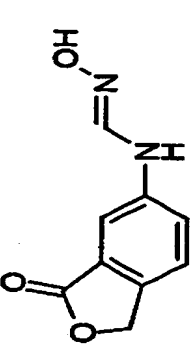
【0 0 2 4】

【表 4】

化合物13		227		225	0.15	SiO2	EtOAc: hexane =1:2		
化合物14		243			0.15	SiO2	EtOAc: hexane =1:2		
化合物15		187		185	0.13	SiO2	EtOAc: hexane =1:2	50.6	
化合物16		213		211	0.11	SiO2	EtOAc: hexane =1:2		

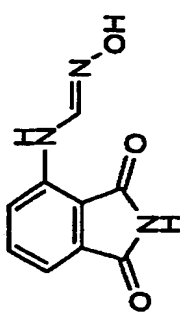
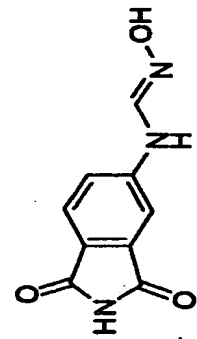
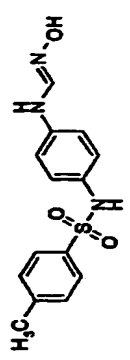
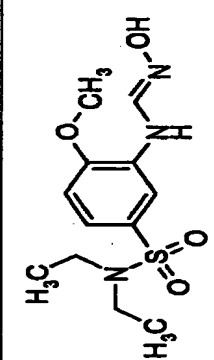
【0025】

【表 5】

化合物17						330	328	328	0.49	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5	32.7	
化合物18						276	274	274	0.38	SiO2 (NH)	AcOEt: EtOH =90:10	55.4	
化合物19						220	218	218	0.22	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5		
化合物20						193	191	191	0.15	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5		

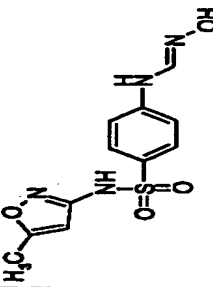
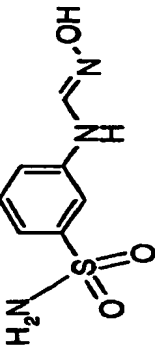
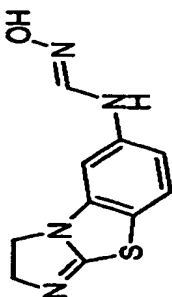
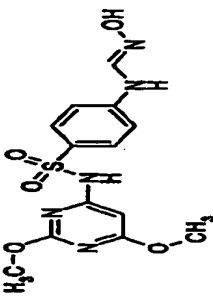
【0026】

【表 6】

化合物21		206	204		0.64	SiO ₂	AcOEt: EtOH =90:10		
化合物22		206	204		0.6	SiO ₂	AcOEt: EtOH =90:10		
化合物23		306	304	304	0.3	SiO ₂ (NH)	AcOEt: EtOH =90:10		
化合物24		302	300	300	0.3	SiO ₂	CHCl ₃ : MeOH =95:5		

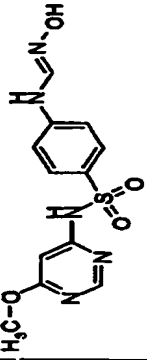
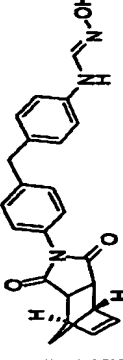
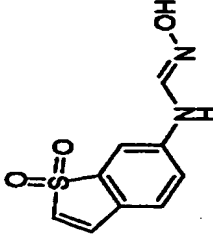
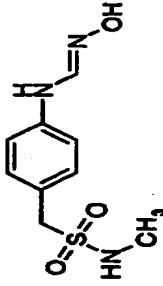
【0027】

【表7】

化合物25		295			0.24	SiO ₂	CHCl ₃ : MeOH =95:5		
化合物26		216	214	214	0.27	SiO ₂ (NH)	AcOEt: EtOH =90:10		
化合物27					0.56	SiO ₂ (NH)	AcOEt: EtOH =90:10		
化合物28		354	352	352	0.57	SiO ₂	AcOEt: EtOH =90:10		

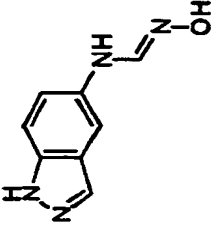
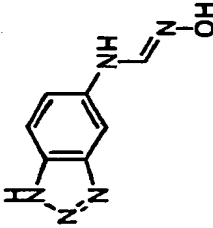
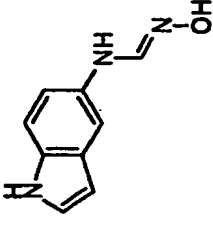
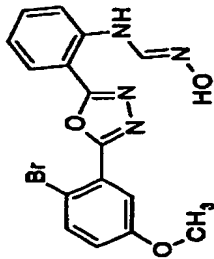
【0028】

【表 8】

化合物29					321			0.28	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5		
化合物30			388	386	386			0.15	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5		
化合物31			225	223	223			0.08	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5		
化合物32			244	242				0.33	SiO2 (NH)	AcOEt: EtOH =90:10		52.8

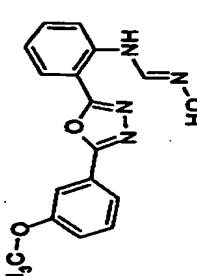
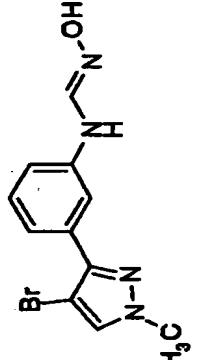
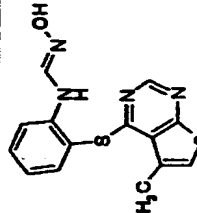
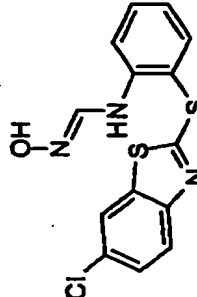
【0029】

【表9】

化合物33					177	175	175	175	0.21	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5	
化合物34					178	176	176	176	0.04	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5	
化合物35					176				0.03	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5	
化合物36					389	387	387	387	0.26	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5	

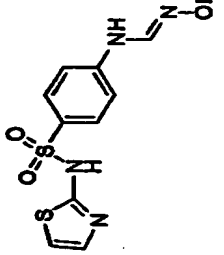
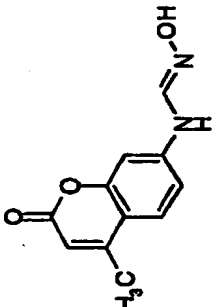
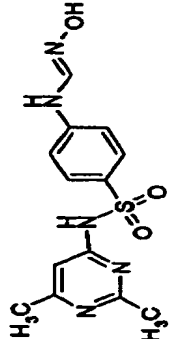
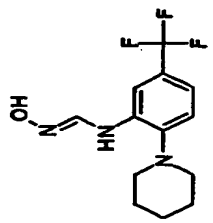
【0030】

【表 10】

化合物37						311				309	309	0.25	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5		
化合物38						295				293		0.19	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5		
化合物39						317					315	0.24	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5		
化合物40											334	0.31	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5		

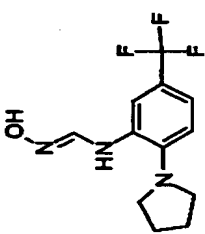
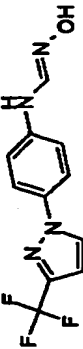
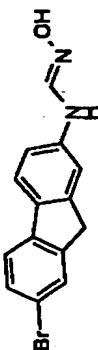
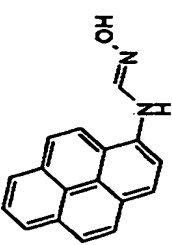
【0031】

【表 11】

化合物41		299	297	297	297	0.05	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5		
化合物42		219	217	217	217	0.17	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5		
化合物43		322	320	320	320	0.05	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5		
化合物44		288	286	286	286	0.37	SiO2 (NH)	AcOEt		

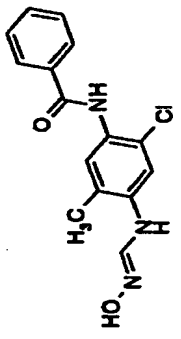
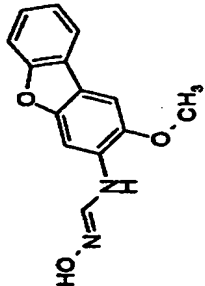
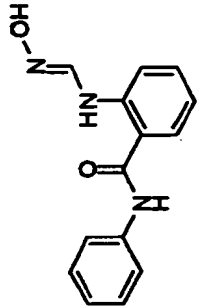
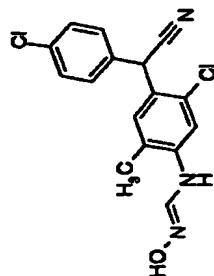
【0032】

【表12】

化合物45		274	272	272	272	0.33	SiO2 (NH)	AcOEt	
化合物46		271	269	269	269	0.20	SiO2 (NH)	AcOEt	89.2
化合物47		303	301	301	301	0.16	SiO2 (NH)	AcOEt	94.5
化合物48		261	259	259	259	0.16	SiO2 (NH)	AcOEt	

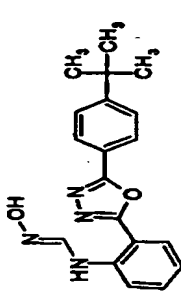
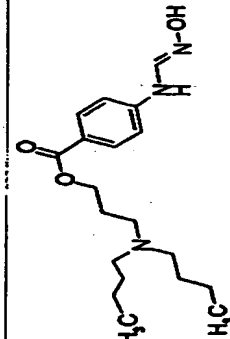
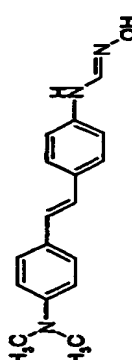
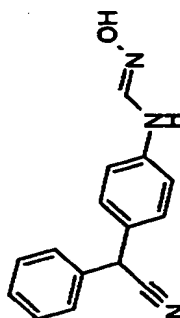
【0033】

【表 13】

化合物49		304	302	302	302	0.16	SiO2 (NH)	AcOEt	71.8	
化合物50		257	255	255	255	0.22	SiO2 (NH)	AcOEt	76.4	
化合物51		256	254			0.15	SiO2 (NH)	AcOEt	65.3	
化合物52		334	332	332	332	0.21	SiO2 (NH)	AcOEt	42.8	

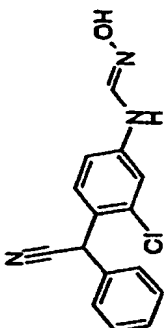
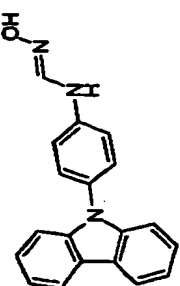
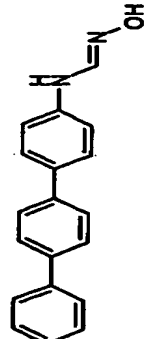
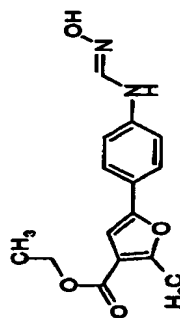
【0034】

【表 14】

化合物53		337	335	335	335	0.21	SIO2 (NH)	AcOEt	
化合物54		350	348	348	348	0.21	SIO2 (NH)	AcOEt	50.9
化合物55		282				0.17	SIO2 (NH)	AcOEt	122.9
化合物56		252	250	250	250	0.16	SIO2 (NH)	AcOEt	62.6

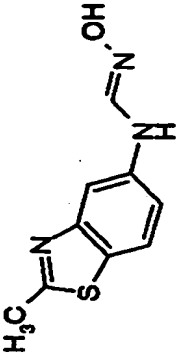
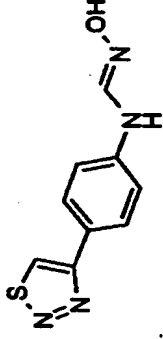
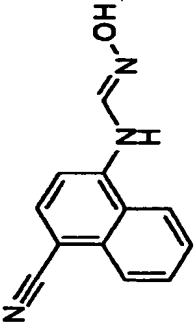
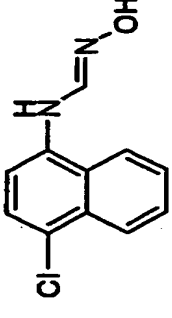
【0035】

【表 15】

化合物57		286	284	284	284	0.16	SiO2 (NH)	AcOEt		
化合物58		302	300	300	300	0.16	SiO2 (NH)	AcOEt		
化合物59		289	287	287	287	0.16	SiO2 (NH)	AcOEt		
化合物60		289	287	287	287	0.17	SiO2 (NH)	AcOEt		

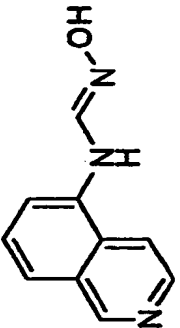
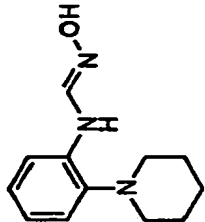
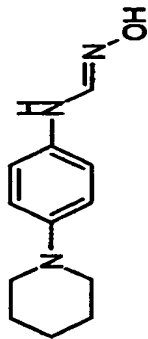
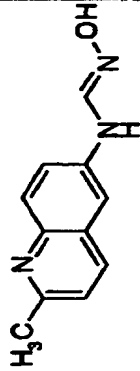
【0036】

【表 16】

化合物61					208	206	206	206	0.14	SiO2 (NH)	AcOEt		
化合物62					221	219	219	219	0.13	SiO2 (NH)	AcOEt		
化合物63					212	210	210	210	0.42	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物64					222	220	220	220	0.48	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		

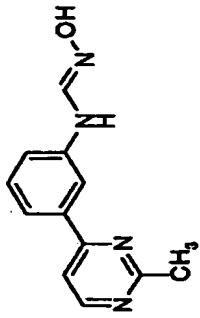
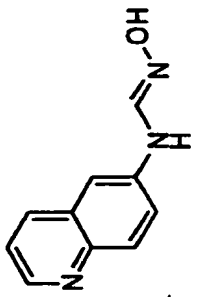
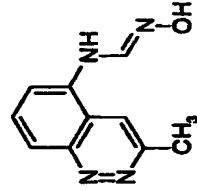
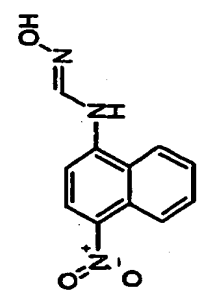
【0037】

【表 17】

化合物85		188	186	186	186	0.36	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	
化合物66		220	218	218	218	0.59	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	
化合物67		220				0.47	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	103.2
化合物68		202				0.37	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	73.8

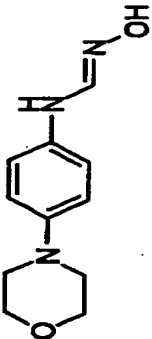
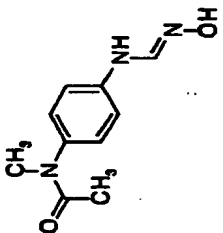
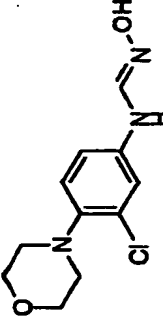
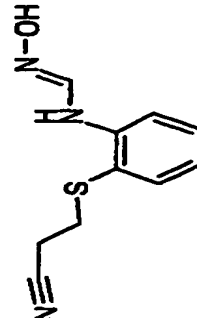
【0038】

【表 18】

化合物69				227	0.41	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物70			188	186	0.35	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	71.1	
化合物71			203	201	0.33	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物72			232	230	0.40	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		

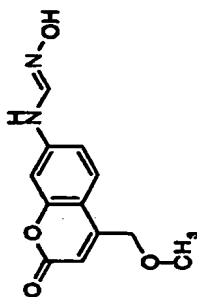
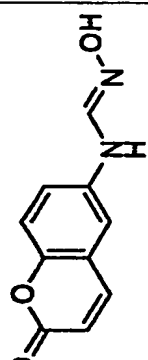
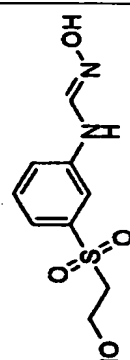
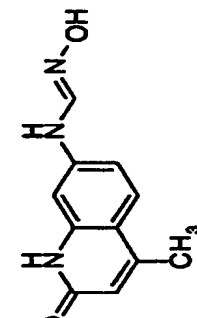
【0039】

【表19】

化合物73				222		220	220	0.44	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	96.3	
化合物74			208		206		206	0.36	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	62.1	
化合物75			257		255		255	0.47	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	96.5	
化合物76			222	220				0.50	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		

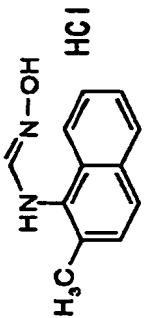
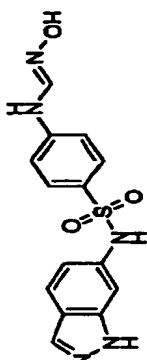
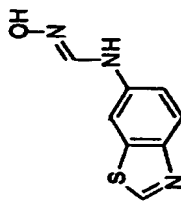
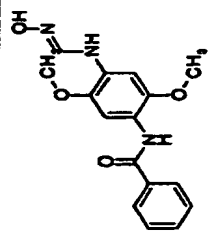
【0040】

【表20】

化合物77					249	247	247	0.35	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物78			205	203				0.33	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		68.5
化合物79			245				243	0.14	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物80				216				0.10	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1		

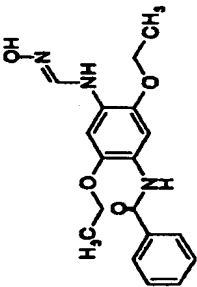
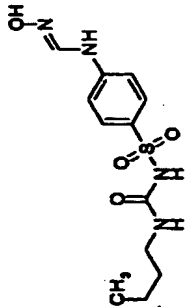
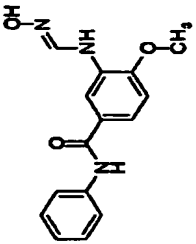
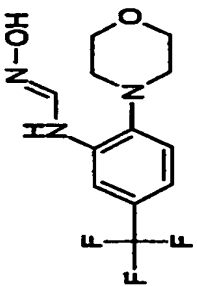
【0041】

【表 21】

化合物81		201				0.40	SiO ₂	CHCl ₃ : MeOH =9:1		
化合物82		332	330			0.08	SiO ₂	CHCl ₃ : MeOH =9:1		
化合物83		194				0.17	SiO ₂	CHCl ₃ : MeOH =9:1		
化合物84		316	314			0.25	SiO ₂	CHCl ₃ : MeOH =9:1		

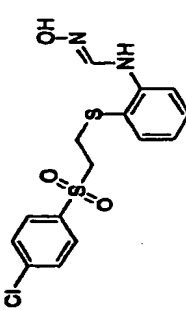
【0042】

【表 2 2】

化合物85		344		342	0.25	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1		
化合物86		315			0.15	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1		
化合物87		286		284	0.25	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1		
化合物88		290			0.38	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1		

【0043】

【表 2 3】

<div>化合物89</div> <div></div>	371	369	0.48	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1	50.7
	* SiO2: Merck pre-coated plates Silica gel 60 F254, SiO2(NH): TLC7 ⁺ -1NH Fuji Silysia Chemical LTD.					

【 0 0 4 4 】

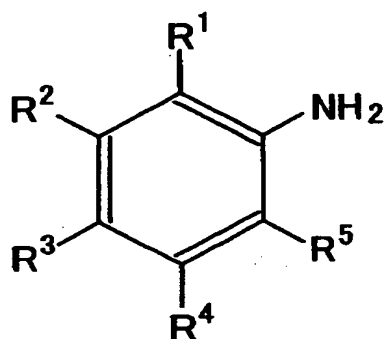
また、製薬学的に許容される塩とは、アルカリ金属類、アルカリ土類金属類、アンモニウム、アルキルアンモニウムなどとの塩、鉱酸又は有機酸との塩である。それらは、例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、アルミニウム塩、トリエチルアンモニウム塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、ギ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、エチルコハク酸塩、ラクトビオン酸塩、グルコン酸塩、グルコヘプトン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、アジピン酸塩、システインとの塩、N-アセチルシステインとの塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、よう化水素酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、ピクリン酸塩、チオシアン酸塩、ウンデカン酸塩、アクリル酸ポリマーとの塩、カルボキシビニルポリマーとの塩などを挙げることができる。

【0045】

本発明の一般式(1)で表される化合物は、下記式(a)で表される化合物を、触媒量の酢酸等の有機酸、塩酸等の鉱酸あるいはピリジン塩酸等のアミン類の鉱酸塩の存在下あるいは非存在下にオルト蠟酸トリメチル、オルト蠟酸トリエチル等のオルト蠟酸エステル類と、好ましくは室温～150℃、特に好ましくは70～100℃で2～72時間反応させ、得られた反応中間体を単離あるいは単離せずにヒドロキシルアミンとエタノール等の溶媒中で処理することによって合成することができる。

【0046】

【化3】



(a)

【0047】

本発明の医薬は、かかる一般式（1）で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するものである。かかる医薬は、特に腎疾患、脳血管疾患又は循環器疾患治療薬として有用である。

また、本発明の20-HETE産生阻害剤は、一般式（1）で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とするものであり、20-HETE産生を有効に阻害する。

【0048】

本発明に係る医薬、腎疾患、脳血管疾患、循環器疾患治療薬、20-HETE産生阻害剤投与量は、成人を治療する場合で、一般式（1）で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩として、1日1～2000mgが好ましく、これを1日1回又は数回に分けて投与することができる。この投与量は、用途、患者の年齢、体重及び症状等によって適宜増減することができる。

【0049】

本発明に係る医薬、腎疾患、脳血管疾患、循環器疾患治療薬、20-HETE産生阻害剤は、経口又は非経口的に投与することができる。その投与剤型は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、粉剤、トローチ剤、軟膏剤、クリーム剤、乳剤、懸濁剤、坐剤、注射剤などであり、いずれも慣用の製剤技術（例えば、第12改正日本薬局方に規定する方法）によって製造することができる。これらの投与剤型は、患者の症状、年齢及び治療の目的に応じて適宜選択することができる。各種剤型の製剤の製造においては、常用の賦形剤（例えば、結晶セルロース、デン

ブン、乳糖、マンニトールなど)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクなど)、崩壊剤(例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど)などを用いることができる。

【0050】

【実施例】

次に実施例を示して本発明をさらに詳細に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

【0051】

N-(2-アミノスルホニルフェニル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン(化合物9)の合成

2-アミノベンズスルホンアミド(3.0g)、オルト蟻酸エチル(5.15g)と酢酸エチル(20ml)の混合物を、100℃で5時間攪拌した後、過剰のオルト蟻酸エチルを留去した。残渣のメタノール(30ml)溶液に塩酸ヒドロキシルアミン(1.50g)とナトリウムメトキシド(1.10g)から調製したヒドロキシルアミンのメタノール溶液(40ml)を加え、室温で2日間攪拌した。溶媒流去後、残渣にクロロホルムを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル)で精製して無色粉末状の標題化合物を得た(0.73g)。

融点130.5~131.5℃

【0052】

以下、各々対応する出発原料を用い同様の操作を行い、表1~表23に示す化合物1~化合物89を得た。

【0053】

試験例1

[ラット腎ミクロソーム由来20-HETE産生酵素の阻害作用]

本試験はJ.Pharmacol.Exp.Ther.,第268巻,第474頁(1994)に記載の方法に準拠して行った。

被験薬を50mM 3-モルホリノプロパンスルホン酸(MOPS) (pH 7.4)、5 mM塩化マグネシウム及び1 mMエチレンジアミンテトラアセティックアシド ジソディウムソルト(EDTA)を含む組成の緩衝液に加えた後酵素源として自然発症高血圧ラット(オス、6週齢)の腎臓から調製したミクロソーム画分を、基質として[5,6,8,9,11,12,14,15]トリチウム-アラキドン酸(アマシャム社製)及び補酵素としてNADPH(シグマ社製)を添加し37度で1.5時間反応させた。反応液にギ酸(和光純薬製)を添加して反応を停止させた後、アセトニトリル(終濃度50%)を加えて1時間30分室温で放置しODSカラム(バイオシルC18, バイオラッド社製)を装着した放射性物質検出器付き高速液体クロマトグラフィー(ギルソン社製)により20-HETEの産生量を測定した。

各化合物無添加時の20-HETEの産生量を100%とし、各化合物(1 μ M)を添加した時の20-HETE産生抑制率及び20-HETEを50%抑制する化合物濃度(IC₅₀値)を算出した。結果を表1～表23に示す。

【0054】

表1～表23より、本発明の化合物は、20-HETE産生阻害効果を有することが確認された。

【0055】

【発明の効果】

本発明の一般式(1)で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩は、新規な化合物であり、20-HETE産生阻害剤として有用である。また、医薬、特に腎疾患、脳血管疾患、循環器疾患治療薬として有用である。

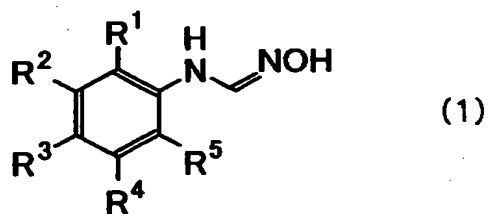
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 腎臓、脳血管等の主要臓器における微小血管収縮、拡張作用、細胞増殖惹起作用等に関与している20-HETEの産生酵素を阻害する薬剤の提供。

【解決手段】 次の一般式(1)

【化1】



(式中、 $R^1 \sim R^5$ は、少なくとも1つが炭素原子数1～6個のシアノアルキルチオ基等を示す。)で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩；及びかかる化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬、腎疾患、脳血管疾患、循環器疾患治療薬、20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸産生阻害剤。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2000-180473
受付番号	50000748888
書類名	特許願
担当官	兼崎 貞雄 6996
作成日	平成12年 8月 7日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】	000002819
【住所又は居所】	東京都豊島区高田3丁目24番1号
【氏名又は名称】	大正製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】	100074114
【住所又は居所】	東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社 特許部

【氏名又は名称】	北川 富造
----------	-------

【復代理人】

【識別番号】	100064908
【住所又は居所】	東京都新宿区高田馬場3丁目23番3号 ORビル 志賀国際特許事務所

【氏名又は名称】	志賀 正武
----------	-------

【選任した復代理人】

【識別番号】	100108578
【住所又は居所】	東京都新宿区高田馬場3丁目23番3号 ORビル 志賀国際特許事務所

【氏名又は名称】	高橋 詔男
----------	-------

【選任した復代理人】

【識別番号】	100089037
【住所又は居所】	東京都新宿区高田馬場3丁目23番3号 ORビル 志賀国際特許事務所

【氏名又は名称】	渡邊 隆
----------	------

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000002819]

1. 変更年月日	1990年 8月22日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都豊島区高田3丁目24番1号
氏 名	大正製薬株式会社